

病原体検出マニュアル

先天性風疹症候群

第 4 版

令和 4 年(2022 年)10 月

目次

1. 先天性風疹症候群の概説
2. 検査に関する一般的注意
 - 2-1. 実験室、実験者
 - 2-2. 検査の進め方
 - 2-3. 検査材料の採取
 - 2-4. 検査材料の輸送と保管
 - 2-5. 検査の判定
 - 2-6. 感染症法届出基準における検査診断の取り扱い
 - 2-7. ウイルス排泄確認のためのフォローアップ検査
3. 血清学的検査
 - 3-1. IgM-酵素免疫抗体測定法
 - 3-2. 赤血球凝集抑制(Hemagglutination Inhibition: HI)抗体測定法
4. 遺伝子学的検査
5. ウイルス分離
6. 検出ウイルスの命名法
7. 引用文献
8. 検査依頼先
9. 改訂履歴
10. 執筆者

1. 先天性風疹症候群の概説

風疹は、風疹ウイルスの飛沫感染によって引き起こされる急性感染症であり、感染後2～3週間の潜伏期間を経て発症する。風疹の検査・診断マニュアルは、「風疹」の項に定める。

風疹に対する免疫のない女性が妊娠初期（特に3ヶ月以内）に風疹ウイルスに感染すると、経胎盤感染によりその児に先天性風疹ウイルス感染（CRI）を引き起こす。特に出生児が特徴的な症状を示した場合には、先天性風疹症候群（CRS）と呼称される。母親が顕性感染の場合に CRS/CRI の可能性が高いが、母親が不顕性感染でも、また、再感染（ワクチン接種者を含む）でも稀に CRS/CRI を起こすことがある¹⁾。発生頻度は、出生前のウイルス遺伝子診断の結果から、母親が顕性感染の場合、胎児感染率は約1/3で、そのうち感染胎児が症状を有する率が約1/3であるとの報告がある²⁾。眼（白内障、緑内障、網膜症、小眼球）、耳（高度難聴）、心臓（心房中隔欠損症、心室中隔欠損症、動脈管開存症、大動脈弁狭窄症）の障害が CRS の3大症状であるが、血小板減少、肝脾腫、身体および精神の発達遅延などを伴うこともある。CRS ならびに CRI 患者は、1年以上にわたって風疹ウイルスを持続感染し、排泄することがあることから^{3,4)}、周囲への感染防護の対策が必要とされる。

感染症法に基づく CRS の届出には、臨床症状の他に検査診断も必要とされることから、検査体制を整えておくことが必要である。症状を伴わない CRI は届出の対象とはならないが、出生時に症状が発見しにくい場合や、遅発的に症状が出現する場合も有り⁵⁾、この場合にも検査診断の実施（または検体を保管し、必要時に検査）が望ましい。

2. 検査に関する一般的注意

2-1. 実験室、実験者

風疹の項を参照。

2-2. 検査の進め方

CRS/CRI の検査診断法としては、CRS/CRI 患児の血清診断および病原体検出がある。また、妊娠中に母親が風疹ウイルスの感染を受けたことの診断が参考

となる。母体の風疹検査については「風疹」の項を参照のこと。なお、風疹疑い妊婦の詳細なカウンセリングならびに高度な臨床検査については、各地区ブロックに設置された 2 次相談窓口となる医療機関で実施が可能となっている^{6,7)}。

血清診断としては、IgM 酵素免疫抗体測定法および赤血球凝集抑制 (HI) 抗体測定法などが利用可能である。病原体検出法としては、咽頭拭い液、唾液、血液、尿などを検体にしてウイルス分離およびウイルス遺伝子検出が可能である。ウイルス分離は分離同定までに時間がかかること、および分離可能な検体採取時期がウイルス遺伝子検出よりも短期間であること等から、まずは RT-PCR によるウイルス遺伝子検出法を行うことが一般的である。

2-3. 検査材料の採取

抗体測定用検体としては血清が用いられる。風疹 IgM 抗体の検出に適した採取時期は、出生直後から生後 6 ヶ月とされる⁸⁾。風疹 HI 抗体または風疹 IgG 抗体の測定では、生後 1 年以内で 1 ヶ月以上の間隔で採取されたペア血清が必要となる。いずれの場合もワクチン接種前の検体であることの確認が必要である。ウイルス分離およびウイルス遺伝子検出には、咽頭拭い液、唾液、血液、尿等を用いる^{3,9)}。出生時臍帯血、脳脊髄液、白内障レンズ³⁾からの風疹ウイルス遺伝子検出の報告もある。検体採取時期は、出生後可能な限り早期が望ましいが、出生後 1 年以上検出が可能な場合もある^{3,4)}。

1) 咽頭拭い液 (ウイルス分離培養および遺伝子検査) :

風疹の項に準じて採取する。

2) 血液 (ウイルス分離培養および遺伝子検査) :

抗凝固剤として EDTA またはクエン酸を用いて採取する。RT-PCR 反応の妨げになるためヘパリンを用いてはならない。全血、血清、血漿または末梢血リンパ球を試験に供する。処理法は風疹の項に準じる。

3) 尿 (ウイルス分離培養および遺伝子検査) :

処理法は風疹の項に準じる。

2-4. 検査材料の輸送と保管

検体を採取したら4℃に保管し、速やかに検査実施施設へ冷蔵状態で輸送する。採取後48時間以内にウイルス遺伝子検出法あるいはウイルス分離法が開始できる場合にはそのまま4℃で保管する。検査開始が採取後48時間を越える場合や長期に保存する場合には-80℃に保存する。血清学的検査に用いる血清は-20℃で保存する。

2-5. 検査の判定

1) 風疹 IgM 抗体の検出、2) 高い HI 抗体価（または IgG 抗体価）の長期持続、3) 病原体の分離・同定あるいはウイルス遺伝子の検出のいずれかが陽性であり、出生後の風疹ウイルス感染を除外できる場合、先天性風疹ウイルス感染陽性と判定できる。

2-6. 感染症法届出基準における検査診断の取り扱い

感染症法においては、臨床診断基準および病原体診断基準の両者を満たした場合、CRS としての届出基準に合致する。病原体診断による基準は、以下の項目のうち、1つを満たし、かつ出生後の風疹ウイルス感染を除外できるものである。

1. 分離・同定による病原体の検出またはウイルス遺伝子の検出
2. 血清中の風疹 IgM 抗体の存在
3. 血清中の風疹 HI 抗体価が移行抗体の推移から予想される値を高く越えて持続（出生児の風疹 HI 抗体価が、月あたり 1/2 の低下率で低下していない。）

2-7. ウイルス排泄確認のためのフォローアップ検査

CRS/CRI 患者ではウイルスを長期に排泄することがあるため、周囲の感染対策が求められる^{10, 11, 12)}。原則として、生後3ヶ月以降に1ヶ月以上の間隔をおいて、咽頭拭い液等を用いて RT-PCR によるウイルス遺伝子検出（またはウイルス分離）を行い、2回以上連続で陰性と判定されるまで、感染性が有るとして対応する^{11, 12)}。

3. 血清学的検査

3-1. IgM-酵素免疫抗体測定法

方法は風疹の項を参照のこと。

<評価の目安>

IgM 抗体は母体から移行抗体として受け継がれないことから、風疹 IgM 抗体陽性は、児自身の先天性感染に基づくものと言える。(ただし出生後の風疹ウイルス感染が除外できるものに限る)。少数の CRS/CRI 患者において、出生時点では IgM 抗体産生が十分でなく、検出されないことがある¹³⁾。この場合、CRS/CRI が強く疑われるときには、1 ヶ月後以降に再検査を行うと良い。多くの場合、出生後約 3 ヶ月までに IgM 抗体がピークとなる。出生後 6 ヶ月を越えると抗体陽性率は 50%を下回るとされる。

3-2. 赤血球凝集抑制(Hemagglutination Inhibition: HI)抗体測定法

方法は風疹の項を参照のこと。

<評価の目安>

抗風疹 HI 抗体価の持続を指標とするため、採取時期の異なる複数の血清検体が必要である。この場合、同時に測定するのが原則である。HI 抗体が存在することが必須であり、血清中の HI 価が月あたり 1/2 の低下率で低下していないことで判定する(ただし出生後の風疹ウイルス感染が除外できるものに限る)。抗風疹 IgG 抗体においても同様の方法によって診断可能である。

4. 遺伝子学的検査

方法は風疹の項を参照のこと。リアルタイム RT-PCR 法に比較して、コンベンショナル RT-nested PCR 法(NS 遺伝子増幅法)の方がやや感度が高いため、確定診断のための検査およびウイルス排泄確認のためのフォローアップ検査には、後者の使用も検討する。

<評価の目安>

出生後早期である程、検出率が高いが、生後一年を越えて検出されることがある。一般的に咽頭拭い液からの検出効率が高いとされる。

5. ウイルス分離

風疹の項を参照のこと。

6. 検出ウイルスの命名法

風疹の項を参照のこと。

7. 引用文献

- 1) 牛田美幸ら：母体の再感染による先天性風疹症候群—自験例と日本における23症例の検討—、病原微生物検出情報 21(1), 2000.
- 2) Katow S: Rubella virus genome diagnosis during pregnancy and mechanism of congenital rubella. Intervirology, 41, 163-169, 1998.
- 3) 加藤茂孝：先天性風疹症候群 28 例のウイルス遺伝子診断とその可能期間、病原微生物検出情報 21(1), 2000.
- 4) Sugishita Y et al.: Shedding of Rubella Virus among Infants with Congenital Rubella Syndrome Born in Tokyo, Japan, 2013-2014. Jpn. J. Infect. Dis., 69(5), 418-423, 2016.
- 5) Reef SE and Plotkin SA: Rubella vaccine. Vaccines, 6th edition, 2013, Elsevier saunders.
- 6) 国立感染症研究所 感染症疫学センター、ウイルス第三部：Q3. 妊娠中に風疹ウイルスに感染した可能性がある妊婦さんのその後の受診場所やカウンセリングについて教えてください。先天性風疹症候群に関する Q&A (2013 年 9 月)
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/crsqa.html>
- 7) 各地区ブロック相談窓口 (2 次施設) *2018 年 1 月 22 日更新
https://www.niid.go.jp/niid/images/epi/rubella/rec_20180122.png
- 8) Roush MT et al., Chapter 22: Laboratory Support for Surveillance of Vaccine-Preventable Diseases. Manual for the Surveillance of Vaccine-Preventable Diseases, CDC.
<https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/surv-manual/chpt22-lab-support.html>
- 9) World Health Organization: Manual for the laboratory diagnosis of measles and rubella virus infection. Second edition. WHO/IVB/07.01. 2007.
- 10) 厚生労働省告示第百二十二号:風しんに関する特定感染症予防指針、平成 26 年 3 月 28 日、平成 29 年 12 月 21 日一部改正
- 11) 日本周産期・新生児医学会編：先天性風疹症候群 (CRS) 診療マニュアル、2014 年 1 月
- 12) Lanzieri T et al., Chapter 15: Congenital Rubella Syndrome. Manual for the Surveillance of Vaccine-Preventable Diseases, CDC.
<https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/surv-manual/chpt15-crs.html>.

13) Best JM and Enders G. Laboratory Diagnosis of Rubella and Congenital Rubella, Rubella Viruses, Perspectives in medical virology, 15, Elsevier, 2006.

8. 検査依頼先

- ・ 全国都道府県/政令市衛生研究所
- ・ 国立感染症研究所ウイルス第三部
〒208-0011東京都武蔵村山市学園 4-7-1
Tel:042-561-0771
Fax:042-565-3315

9. 改訂履歴

- 第1版：平成14年3月
- 第2版：平成24年12月
- 第3版：平成27年3月
- 第4版：令和4年10月

10. 執筆者

第3版：

森 嘉生、大槻紀之、岡本貴世子、坂田真史、竹田 誠：国立感染症研究所ウイルス第三部

安井善宏、皆川洋子：愛知県衛生研究所

倉田貴子、上林大起、加瀬哲男：大阪府公衆衛生研究所

第4版：

国立感染症研究所ウイルス第三部

森 嘉生、中津祐一郎、坂田真史、竹田 誠

麻疹・風疹リファレンスセンター

北海道立衛生研究所 駒込理佳、三好正浩

山形県衛生研究所 駒林賢一、青木洋子

千葉県衛生研究所 佐藤重紀

神奈川県衛生研究所 鈴木理恵子

愛知県衛生研究所 齋藤典子、諏訪優希、皆川洋子

富山県衛生研究所 板持雅恵

大阪健康安全基盤研究所 改田祐子、上林大起、改田厚、倉田貴子

鳥取県衛生環境研究所 大友麗、上田豊

福岡県保健環境研究所 芦塚由紀、濱崎光弘

沖縄県衛生環境研究所 眞榮城徳之